

P9500962

HU 78019

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

Eljárás szubsztituált nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek  
szintézisére

Bejelentő, feltaláló

|                |  |      |
|----------------|--|------|
| Horváth András | Tiszadob, <del>Károlyi Mihály-út-17/b-</del> | 80 % |
| Salamon Zoltán | Debrecen, <del>Egressy Béni-tér-8-</del>     | 20 % |



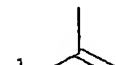
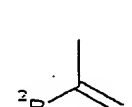
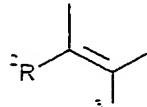
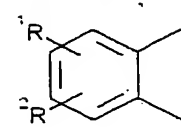
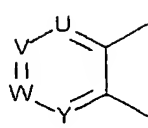
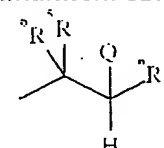
A bejelentés napja: 1995. 03. 31.

- Debrecen, 1995. január

Találmányunk tárgya új, általánosan alkalmazható eljárás, szubsztituált, esetenként homo- vagy heterociklussal kondenzált, N-szubsztituált, legalább két N-atomot tartalmazó azolok előállítására.

A találmányunk szerint előállított azolok biológiailag aktív anyagok intermediereként hasznosíthatók és/vagy fungicid, baktericid, antitrombotikus, gyulladáscsökkentő, antivirális ill. herbicid hatású vegyületek (Vanden Bossche, H.; Lauwers, W.; Willemssens, G.; Marichal, P.; Cornelisson, F.; Cools, W. *Pestic. Sci.* 1984, 13, 188; Fiddler, G. I.; Lumley, P. *Circulation* 1990, 81 (Suppl. I), I 69; Wright, S. W.; Harris, R. R.; Collins, R. J.; Corbett, R. L.; Green, A. M.; Wadman, E. A.; Batt, D. G. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 3148; Umarov, A. A.; Khalikov, S.S.; Khaidarov, M.; Tyurina, L. A. *Uzb. Khim. Zh.* 1989, 1, 40; *Chem. Abstr.* 1989, 111, 110920; McKellar, Q. A.; Scott, E. V. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1990, 13, 223; Shirakura, S.; Karasawa, A.; Kubo, K. *Arzneim.-Forsch.* 1991, 42, 1242; Nicolai, E.; Goyard, J.; Benchetrit, T.; Teulon, J. M.; Caussade, F.; Virone, A.; Delchambre, C.; Cloarec, A. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1175; Montgomery, J. A.; Clayton, S. J.; Thomas, H. J.; Shannon, W. M.; Arnett, G.; Borner, A. J.; Kion, T. K.; Cantoni, G. L.; Chiang, P. K. *J. Med. Chem.* 1982, 25, 626; Spratt, T. E.; de los Santos, H. *Biochemistry* 1992, 31, 3688; Ger. Offen. 1 966 806, U.S. Appl. 754 490, C.A. 1975, 82, 150 485).

Fiziológiailag aktív alkaloidok kulcs intermedierei, pl. pilokarpin és analógjai szintézisében az 1-metil-imidazol-5-karboxilátok (Kirchlechner, R.; Casutt, M.; Heywang, U.; Schwarz, M.W. *Synthesis* 1994 247; Dener, J.M.; Zhang, L.-H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1169). Ismeretes (Testa, B.; Jenner, P. *Drug Metab. Rev.* 1981, 12(1), 1-117 (30. o.); Wahhab, A.; Smith, J. R.; Ganter, R. C.; Moore, D. M.; Hondrelis, J.; Matsoukas, J.; Moore, G. J. *Arzneim.-Forsch.* 1993, 43, 1157 (1163 o.)), hogy a citokróm P-450 enzimekhez való kötődés, így a biológiai hatás a szterikusan kevésbé gátolt nitrogén atomot tartalmazó azolok (pl. 1,5-szubsztituált imidazolok szemben az 1,4-szubsztituáltakkal) esetében lényegesen erősebb a kevésbé stabil regioizomereknél. Cosar és munkatársai összevetették az 5- illetve 4-nitro-1-alkil-imidazolok trichomonas elleni illetve baktericid hatását és az 5-izomer/minden esetben erősebbnek mutatkozott (Cosar, C.; Crisan, C.; Horelois, R.; Jacob, R. M.; Robert, J.; Tchelitcheff, S.; Vaupre, R. *Arzneimittel-Forsch.* 1966, 16(1), 23). Találmányunk tárgya szerint eljárva, egyebek mellett előnyösen állíthatók elő ezek a kevésbé stabil izomerek.

|   |  |
|---|--|
| Találmányunk tárgya eljárás az 1. általános képletű azolok előállítására, |  |
| ahol A jelentése  |   B jelentése   |
| D jelentése   |   BD jelentése   |
| illetve R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> jelentése        | H, alkalmanként szubsztituált C <sub>1-4</sub> alkil, (szubsztituált)fenil, NHCOC <sub>1-4</sub> alkil, COOC <sub>1-4</sub> alkil  |
| U, V, W, Y, Z jelentése   | CH, N, CO, CS, N-C <sub>1-8</sub> alkil, C-OC <sub>1-4</sub> alkil, C-SC <sub>1-4</sub> alkil, C-N(C <sub>1-4</sub> alkil) <sub>2</sub>  |
| n jelentése   | 0, 1   |
| X jelentése   | klór-vagy bróm-vagy jód atom, C <sub>1-4</sub> alkilSO <sub>3</sub> , OSO <sub>3</sub> R <sup>7</sup> , C <sub>1-4</sub> fluorozottalkil-SO <sub>3</sub> , (szubsztituált)fenil-SO <sub>3</sub> ,  |
| illetve R <sup>7</sup> jelentése  | -, H, alkalmanként szubsztituált C <sub>1-8</sub> alkil, N-tartalmú heteroaril   |
| R <sup>8</sup> jelentése  | -, H,   |
| R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> jelentése                | H, alkil, cikloalkil, Q  |
| illetve Q jelentése   | -, CN-, COOC <sub>1-4</sub> alkil-, C≡C <sub>1-4</sub> alkil-, C≡C(subsztituált)fenil-, SO <sub>2</sub> C <sub>1-4</sub> alkil-, SO <sub>2</sub> (szubsztituált)fenil  |

oly módon, hogy

- a.) az NH csoportot tartalmazó 2. általános képlettel jellemzett azolok,
- ahol A, B, D jelentése a fenti,
- a 3. általános képlettel jellemzett α, β-telítetlen vegyületekkel,
- ahol R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> jelentése a fenti
- a bázisként és/vagy transzfer reagensként funkcionáló 4. általános képletű amidinnel,
- ahol E, J, L jelentése -, H, alifás gyűrű maradék, N-tartalmú alifás gyűrű maradék
- az 1. képlet a esetét képező 5. általános képletű N-(szubsztituált)etilén származékot adják,
- ahol A, B, D, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Q jelentése a fenti,
- b.) az 5. általános képletű azolok a 6. általános képlettel jellemezhető alkilezőszerrel,
- ahol X jelentése a fenti
- kvaterner sóvá alakítása, majd az a.) pont szerint felvitt (szubsztituált)etilén csoportot bázissal szelektíven egy Hofmann-típusú lebontásban való eltávolításával a kevésbé preferált 1. általános képletű alkil-azolokat kapjuk.

Eljárásunk a.) pontja szerint eljárva, a 2. általános képletű öttagú N-tartalmú heterociklusos vegyületet vagy gyűrűkondenzált származékát 0-150°C-on a 4. általános képletű szerves amidin jellegű bázis katalizátor, (szubsztituált)-guanidin bázis, célszerűen 1,5,7-triazabiciklo[4.4.0]dec-5-én (TBD) vagy ennek 7-metil származéka (7-Me-TBD) vagy ennek

polimer hordozóra felvitt változata (TBD-P) jelenlétében, poláros-aprotikus oldószerben, pl. acetonitrilben, nitrometánban, acetonban, dimetilszulfidban, N,N-dimetil-formamidban, N,N-dimetil-acetamidban, N-metil-2-pirrolidonban, vagy ezek keverékében, előnyösen acetonitrilben reagáltatjuk 1-10 mólekvalens 3. általános képletű  $\alpha,\beta$ -telítetlen vegyülettel.

— a reakcióelegyet — hordozóra felvitt katalizátor alkalmazása esetén megsűrve — bepároljuk,

— vagy vízzel ill. szervesen oldható só, előnyösen ammónium-klorid vagy ammónium-karbonát vizes oldatával kezelve, szűrve izoláljuk az 1. képlet a esetét képező 5. képletű terméket.

Eljárásunk b.) pontja szerint eljárva,

— az a.) pont szerint előállított 5. általános képlettel jellemzett terméket tartalmazó reakcióelegyhez,

— vagy az a.) pont szerint előállított 5. általános képletű terméket poláros oldószerben, így nitrometánban, alkoholokban, dimetilszulfidban, N,N-dimetil-formamidban, N,N-dimetil-acetamidban, N-metil-2-pirrolidonban, előnyösen acetonitrilben felvéve,

0,001-1 mólekvalens halogenid-ionos katalizátort, előnyösen alkáli-jodidot beadva kapott oldathoz, a bevitt azolra számítva 0,9-10 mólekvalens 6. általános képletű alkilezőszerrel 0-150°C-on reagáltatjuk,

— a kapott reakcióelegyet bepároljuk, a nyert nyers azólium sötét feloldjuk vízben és vízzel nem elegyedő oldószerrel a vizes fázist mosva az 1. általános képlet a esetét jelentő 7. általános képletű vegyület vizes oldatát kapjuk.

— vagy a nyert reakcióelegyhez vagy annak párlási maradékához aprotikus oldószert, így étert, acetont, etilacetátot adva, az elegyből lehűlve kivált 1. általános képlet a esetét jelentő 7. általános képletű terméket szűrve izoláljuk.

majd a valamely fenti módszerrel kapott, az 1. általános képlet a esetét képező

— 7. általános képletű azólium sóhoz

— vagy az azt tartalmazó reakcióelegyhez

— vagy vizes oldatához

0,95-5 ekvivalens bázist, előnyösen alkáli-alkoholátot, alkáli-hidroxidot, alkáli-karbonátot, alkáli-hidrogénkarbonátot, amin származékot vagy ezek alkoholos és/vagy vizes oldatát adjuk, 0-100°C-on kevertetjük.

— lehűtjük, vízzel és/vagy ammóniumsó, előnyösen ammónium-klorid vagy ammónium-karbonát 10-30 %-os oldatával kezelve kivált 1. általános képletű ( $n=0$ ,  $R^s=—$ ) terméket szűréssel izoláljuk.

— vagy a kapott reakcióelegyet valamely adszorbenssel, előnyösen szilikagéllal, alumínium-oxid, deritőszén, vagy ezek keverékével kevertetjük, szűrjük, a  $\alpha(I)$  általános képletű ( $n=0$ ,  $R^s=—$ ) terméket a szűrlet bepárlásával nyerjük.

— vagy a nyert reakcióelegyből, amennyiben szerves oldószert tartalmaz, vákuumban eltávolítjuk az oldószert, a maradékot vízben felvesszük, vízzel nem elegyedő oldószerrel extraháljuk, a szerves fázist derítjük, szárítjuk, bepároljuk.

Az irodalom szerint a 2. általános képletű azolok közvetlen alkilezése alkilezőszerekkel általában olyan keverékekhez vezet, amelyben a különböző regioizomerek (ahol ez lehetséges) és az N,N'-dialkil kvaterner azolium sók egyaránt jelen vannak. Bár az elválasztás némely ritka esetekben megvalósítható, az olyan esetekben, ahol regioizomerek képződhetnek, a közvetlen alkilezéskor a preferáltabb regioizomer mindig túlsúlyban keletkezik.

A kevésbé preferált izomerek szabad NH csoportot tartalmazó azolokból való előállítására ismeretesek olyan eljárások, amelyben a közvetlen alkilezésben preferált N-atomot védőcsoporttal védik, majd az így védett azolt kvaternerezik, végül a védőcsoportot hasítják. Így hisztidint és származékait benzilezik, majd alkilezés után a benzil védőcsoportot palládium katalizátor felett hidrogenolizálják (Sauerberg, P.; Chen, J.; WoldeMussie, E.; Rapoport, H. *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1322). Trialkil-9-metil-xantin származékok szintézi-séhez 7-benzil-ill. 7-metoximetil-xantinokat alkalmaztak (von Schuh, H. G. Ger. Pat. 1 113 696, C.A. 1962, 56, 12 909). Nitroimidazolok esetén alkalmazták a vizes közegben forralva eltávolítható acetoxi-metilén védőcsoportot (Bonnamas, C.; Massonneau, V.; Mulhauser, M.; Rouy, N. *Eur. Pat. Appl.* EP 325,512 (26. Jul. 1989); *Chem. Abstr.* 1990, 112, 77185), (4-szubsztituált)-imidazolok, 1,2,4-triazol, benzotriazol esetén a hidrolízissel szintén eltávolítható acil-csoportot (Olofson, R. A.; Kendall, R. V. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 2246. Kashima, C.; Harada, Y.; Hosomi, A. *Heterocycles* 1993, 35, 433. Kamijo, T.; Yamamoto, R.; Harada, H.; Iizuka, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31(4), 1213). urokaninsav (imidazol-4-akril-sav) észtereknél az ecetsav-cink rendszerrel eltávolítható fenacilt (Lauth-de Viguerie, N.; Sergueeva, N.; Damiot, M.; Mawlawi, H.; Riviere, M.; Lattes, A. *Heterocycles* 1994, 37, 1561).

Az alkil típusú (benzil, fenacil, aciloxi-metilén) védőcsoportok közös hátránya, hogy felvitelük nem kellően regioszelektív; a védett azol csak alacsony hozammal és tisztaságban nyerhető. Az acil (acetil, etoxikarbonil, benzoil) védőcsoportok alkalmazása előnyösebb ilyen szempontból, felvitele teljesen regioszelektívnek mondott, azonban az így kapott védett azolok, az acil csoport erős elektronszívó tulajdonsága miatt, csak igen aktív és nehezen előállítható alkilezőszerekkel (trialkiloxónium tetrafluoroborátokkal) vagy magas hőmérsékleten és nyomáson (7000 barig) kvaternerezhetők. Ismert továbbá, hogy az acilezett azolok nehezen tárolható, nedvesség hatására gyorsan bomló vegyületek.

Irodalmi előzmények, illetve tapasztalataink szerint regioszelektivitása miatt a 2. általános képletű azolok esetében speciális alkilezőszer a ciánetil csoport.

Imidazolokat termikusan reagáltattak (szubsztituált)akrilnitrillel (Sawa, N.; Okamura, S. *Nippon Kagaku Zasshi* 1969, 90(7), 704; *Chem. Abstr.* 1969, 71, 101773. Yamauchi, M.; Masui, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1976, 24(7), 1480 Wright, W. B.; Press, J. B. *US* 4,619,941 (28. Oct. 1986); *Chem. Abstr.* 1987, 106, 102285).

Bázikus katalizissal ciánetileztek 4-arilimidazolt etanolban kálium-hidroxid jelenlétében (Iradyan, M. A.; Torosyan, A. G.; Mirzoyan, R. G.; Badalyants, I. P.; Isaakyan, Z. S.; Manucharyan, D. Sh.; Dayan, M. Kh.; Sakanyan, G. S.; Dzagatspanyan, I. A.; Akonyan, N.

E.; Ter-Zaharyan, Y. Zh.; Aroyan, A. A. *Khim.-Pharm. Zh.* 1977, 11, 42; *Chem. Abstr.* 1978, 88, 22759y, illetve kvaterner ammónium-hidroxid katalizátorokkal, különböző - főként dioxán - oldószerben, így benzil-trietil/trimetil-ammónium-hidroxiddal 4-nitroimidazolt (Cosar, C.; Crisan, C.; Horclois, R.; Jacob, R. M.; Robert, J.; Tchelitcheff, S.; Vaupre, R. *Arzneimittel-Forsch.* 1966, 16(1), 23) benzimidazolt (Diamond, J.; Wohl, R. A. *Eur. Pat. Appl.* 34,116 (19 Aug 1981); *Chem. Abstr.* 1981, 95, 203961), 5-nitro-, 2-metil-5-nitro-benzi-midazolt (Efros, A.M. *Zhur. Obsh. Khim.* 1960, 30, 3565; *Chem. Abstr.* 1961, 55, 18712d).

Imidazolt reagáltattak fenil-vinil-ke-tonnal tetrabutil-ammónium hidroxid katalizissal (Bogatkov, S. V.; Kormanskaya, B. M.; Mochalin, V.; Cherkasova, E. M. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1971, 7(5), 662-4; *Chem. Abstr.* 1972, 76, 59525).

Vizsgálták különböző körülmények között. 1,2,3-triazol illetve benzotriazol Michael-addícióit benzil-trimetil-ammónium hidroxid, illetve piridin katalizissal (Wiley, R. H.; Smith, N. R.; Johnson, D. M.; Moffat, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 4933). 2-metil-4-nitroimidazol reakcióját 5-féle Michael-akceptorral, számos katalizátorral különféle oldószerekben, s legjobbnak a piridin-dimetilszulfoxid rendszert találták. Ilyen körülmények között az akrilnitril 135°C-on, 10 óra alatt elreagál (Rao, A.K.S.B.; Rao, C.G.; Singh, B.B. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3702). Egyéb tercier amin katalizist írnak le imidazol és metilakrilát reakciójában trietil-amin jelenlétében (Bogatkov, S. V.; Kormanskaya, B. M.; Mochalin, V.; Cherkasova, E. M. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1971, 7(5), 662-4; *Chem. Abstr.* 1972, 76, 59525). Természetes eredetű xantin származékokat, így teofillint akrilnitrillel réz-szulfát jelenlétében nátrium-metilát, illetve benzil-trimetil-ammónium-hydroxid katalizissal (Doebel, K.; Spiegelberg, H. *US* 2,761,862 (1956); *Chem. Abstr.* 1957, 51, 3676. Rybar, A.; Stibrányi, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1973, 38(5), 1571). teofillint, teobromint reagáltattak akrilnitril, akrilsav, etilakrilát, fenil-vinil keton reagensekkel benziltrimetil-ammónium-hidroxid jelenlétében (Zelnik, R.; Pesson, M. *Bull. Chem. Soc. Fr.* 1959, 1667).

Ezek az eljárások általában magas hőmérsékletet, hosszú reakcióidőket követelnek meg, ami a regioszelektivitás romlásához, mellékreakciókhoz vezet (pl. a Michael-akceptor polimerizációja, a rendszerben levő nem azol típusú komponensek addíciója a Michael-akceptorra). A mellékreakciók és az alkalmazott magas forráspontú oldószerek nehezítik a termék kinyerését a reakcióelegyből, csökkentik a hozamot, rontják a termék minőségét.

Alkalmaztak ciánetil védőcsoportot imidazol és benzimidazol alkilezéséhez is (Horváth, A. *Synthesis*, 1994, 104), de a megadott eljárás körülményes, nagy anyagveszté-séggel járó feldolgozási procedúrát igényel (savas átoldás-extrakció-visszalúgozás-újabb extrakció), ugyanakkor nem vizsgálták a regioszelektivitást. Az alkalmazott bázisok (nátrium-hidroxid, nátrium-alkoholát) nem alkalmazhatók egyrészt erős elektronszívó csoportokkal szubsztituált azolok (például nitroimidazolok) esetében, ahol az N-alkil-N'-ciánetil-azolium kvaterner sóból nem a ciánetil, hanem az alkil csoport lehasadása preferált, másrészt nukleofil bázisra érzékeny molekulák esetén (a ftalimido gyűrű például ezen bázisok hatására felnyílik).



Találmányunk szerinti eljárás előnye, hogy egyrészt a szabad NH csoportot tartalmazó 2. képletű azolokat és gyűrűkondenzált származékaikat az erős, nem nukleofil, a Michael addíciót kiváltó bázis és/vagy transzfer reagensként funkcionáló 4. általános képletű amidin vagy guanidin bázis jelenlétében reagáltatjuk, ami lehetővé teszi, hogy a reakciók gyorsan, enyhe körülmények között, alacsony hőmérsékleten (többnyire szobahőfokon) magas hozamban, gyakorlatilag mellékreakciók nélkül, regio szelektíven a kinetikailag előnyben részesített, stabilabb, az 1. általános képlet a esetét képező 5. általános képletű — a 3. általános képletű vegyület, a Michael akceptor, Q-elektronszívó funkciós csoportjának átalakításával intermediereként önmagukban is jól hasznosítható — N-(szubsztituált)etilén származékot adják, amely Michael-adduktok magas hozamban és tisztaságban, egyszerű módszerekkel preparálhatók. A gyakorlatilag szelektív teljes konverzió számos esetben lehetővé teszi, hogy további alkilezés esetén a Michael-adduktokat ne izoláljuk a reakcióelegyből.

A találmányunk szerinti eljárás másrészt a Michael-adduktokat, mint a preferált helyzetben N-védett azolokat, a kevésbé preferált N-szubsztituált regioizomerek előállítására hasznosítja: alkilezőszerekkel kvaternerezve a kapott 7. általános képletű N,N'-diszubsztituált azo-lium sók—alkalmanként izolálva; rendszerint kristályosan izolálható vegyületek, amelyek várhatóan szintén rendelkeznek egyéb előnyös tulajdonságokkal—in situ Hofmann-típusú lebontás körülményei között a (szubsztituált)etil védőcsoportot szelektíven lehasítva kapott termék a kiindulási azol (kevésbé preferált) N-szubsztituált származéka. Mind a kvaternerezés, mind a kvaterner só bontása enyhe körülmények között, gyakorlatilag kvantitatívan megvalósítható, így a végtermékeket regio szelektíven, magas hozamban, nagy tisztaságban nyerjük.

A ciánetil vagy szubsztituált származéka, mint védőcsoport alkalmazása különösen előnyös azokban az alkilezési esetekben, amikor az 1. általános képletű termékek vízben kevésbé oldódnak és a kvaterner sók a decianetilezési reakcióelegyből szűrőssel kinyerhetők. A 2-(alkoxikarbonil)etil védőcsoportok alkalmazása vízben oldódó 1. általános képletű végtermékek esetén előnyös, mert a védőcsoport hasításakor egy vízben jól, szerves oldószerekben rosszul oldódó  $\beta$ -szubsztituált-propionsav só keletkezik, ami a szerves oldószerbe extrahált terméket nem szennyezi.

Erős elektronszívó hatású csoportokkal C-szubsztituált, szabad NH csoportot tartalmazó azolok kevésbé preferált N-szubsztituált regioizomerjeinek szintézisére előnyösen a 2-helyzetben keto- vagy szulfonil-csoporttal szubsztituált-etil védőcsoportokat alkalmazunk, ami lehetővé teszi eltávolításukat viszonylag gyenge, nem nukleofil bázisokkal, így a nukleofilekre érzékeny (gyűrűfelfnyílás, aromás nukleofil szubsztitúció) erős elektronszívó csoporto(ka)t tartalmazó kvaterner azólium sók mellékreakciók nélküli bontása is megvalósítható.

Eljárásunk részleteit az alábbi példákon mutatjuk be, anélkül, hogy találmányunkat azokra korlátoznánk.



## Példák

### 1.) 4-Fenil-1*H*-imidazol-1-propánsavnitril

4,32 g 4-fenilimidazolt, 3,6 ml akrilnitrilt, 0,14 g TBD-t 10'-et kevertetve 10 ml acetonitrilben, bepárolva kapott maradékhoz ammónium-klorid oldatot adunk, hűtjük, kevertetjük, szűrjük, mossuk, szárítjuk. Kitermelés: 5,65 g (95%). o.p. 114-115,5°C.

### 2.) 4-Nitro-1*H*-imidazol-1-propánsavnitril

5,65 g 4-nitroimidazolt, 5 ml akrilnitrilt és 0,28 g TBD-t 15 ml DMSO-ban kevertetünk 100 °C-on 5 órát. Bepárolva az 1.) példával azonos módon dolgozzuk fel. Kitermelés: 7,8 g (94 %). etil-acetátból átkristályosítva o.p. 112-113 °C.

### 3.) $\alpha$ ,4-Dimetil-1*H*-benzimidazol-1-propánsavnitril

2,64 g 4-metil-benzimidazolt, 1,67 g krotonsavnitrilt és 0,14 g TBD-t 50°C-on kevertetünk 10 ml acetonitrilben 1 órát. Bepároljuk, az előző példával azonos módon dolgozzuk fel. Kitermelés: 3,82 g (96 %), o.p. 117-118 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1,89 (d, 3H, *J*= 7,1), 2,69 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 2H), 4,83 (sext. 1H, *J*= 7,1), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 2H), 8,03 (s, 1H). MS(EI<sup>+</sup>, 70 eV): *m/z* (%): 199 (M<sup>+</sup>, 28), 159 (100), 131 (15), 77 (16).

### 4.) 1*H*-1,2,4-Triazol-1-propánsavnitril

34,52 1,2,4-triazolt, 50 ml akrilnitrilt és 0,7 g TBD-t felvesszünk 50 ml acetonitrilben, 4 órát kevertetjük, bepároljuk. Kitermelés 65,16 g. O.p. 36-37 °C (hexán-EtOAc). NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,00 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,23 (s, 1H);

### 5.) 1*H*-1,2,4-Triazol-1-propánsav etilészter

6,9 g 1,2,4-triazolt, 12 g akrilsav etilésztert és 0,28 g TBD-t felvesszünk 20 ml acetonitrilben, 5 órán át kevertetjük, majd bepároljuk. A nyers terméket kromatográfiásan tisztítjuk kloroform : metanol 100:5 eleggyel eluálva, 15,8 g (93 %) olajat nyerünk. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1,23 (t, 3H), 2,91 (t, 2H), 4,14 (q, 2H), 4,48 (t, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

### 6.) 3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)pentándikarbonsav dietilészter

8,2 g 4-metilimidazolt, 18,6 g dietilglutakonátot és 0,7 g TBD-t 20 ml acetonitrilben 40 napon át állni hagyunk, majd bepároljuk. A nyers-terméket hig sósav oldatból derítjük, kémhatását ammóniaoldattal pH 8-ra állítjuk, diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk, bepároljuk. Kitermelés: 18,2 g (68 %).

### 7.) 1-(Fenilmetil)-5-metil-1*H*-imidazol

2,68 g 6.) példa szerint kapott terméket, 1,88 g benzilbromidot 5 ml acetonitrilben visszacepegő hűtő alatt forralunk 3 órát, bepároljuk, 10 ml 2 M-os etanolos NaOEt oldatot adunk be, 10' kevertetés után bepároljuk, hidegen hig sósavval savanyítjuk, éterrel mossuk. A vizes fázist szobahőfokon derítjük, ammónia oldattal pH 8-ra állítjuk, hűtjük, szűrjük, vízzel



mossuk, kitermelés 1,04. O.p. 107-109,5 °C (hexán-éter). <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,08 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,98-7,10 (m, 2H), 7,22-7,40 (m, 3H), 7,46 (m, 1H).

**8.) 1-(2-Cianoetil)-4-fenil-3-metil-1*H*-imidazolium bromid**

4,61 g 4-fenilimidazolt, 2,6 ml akrilnitrilt és 1 g TBD-P-t szobahőfokon kevertetünk 20 ml acetonitrilben 130 órát, szűrjük, a szűrlethez 4,3 ml metiljodidot adunk, 6 órát visszacsepegő hűtő alatt forraljuk, lehűtjük, szűrjük, acetonnal mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 9,0 g (83 %), o.p. 179,5-180,5 °C (acetonitril). <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3,27 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,56 (t, 2H), 7,60 (s, 5H), 8,06 (m, 1H), 9,34 (m, 1H).

**9.) 1-(2-Cianoetil)-3-(3-cianopropil)-4-fenil-1*H*-imidazolium bromid**

1,97 g 1.) példa szerint előállított terméket, 1,48 g 4-brómbutironitrilt és 0,015 g NaI-ot 5 ml nitrometánban visszacsepegő hűtő alatt forralunk, lehűtjük, 20 ml éterrel hígítjuk, szűrjük, éterrel mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 3,21 g (93 %), o.p. 131-132 °C (MeCN). <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,99 (quint, 2H, *J*= 7,2), 2,58 (t, 2H, *J*= 6,7), 3,33 (t, 2H, *J*= 6,2), 4,33 (t, 2H, *J*= 7,2), 4,60 (t, 2H, *J*= 6,2), 7,60 (s, 5H), 8,11 (d, 1H, *J*= 1,5), 9,60 (d, 1H, *J*= 1,5).

**10.) 1-(2-Ciano-1-metil-etil)-3-(3-cianopropil)-4-metil-1*H*-benzimidazolium bromid**

A 3.) példa termékéből 1,99 g, 1,48 g 4-brómbutironitrilből a 9.) példa szerint eljárva, kitermelés 3,26 g (94 %), o.p. 187-188 °C (nitrometán). <sup>1</sup>H- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,78 (d, 3H, *J*= 6,6), 2,30 (quint, 2H, *J*= 6,5), 2,77 (t, 2H, *J*= 6,5), 2,81 (s, 3H), 3,40 (d, 2H, *J*= 6,0), 4,74 (t, 2H, *J*= 6,5), 5,44 (sext, 1H, *J*= 6,0), 7,49 (d, 1H, *J*= 7,0), 7,61 (t, 1H, *J*= 7,0), 8,07 (d, 1H, *J*= 7,0), 10,13 (s, 1H).

**11.) 1-(2-Cianoetil)-4-(3-cianopropil)-1*H*-1,2,4-triazolium bromid**

1,22 g 1*H*-1,2,4-triazol-1-propánsavnitrilből és 1,48 g 4-brómbutironitrilből a 9.) pont szerint eljárva, kitermelés 2,05 g (76 %), o.p. 104-105,5 °C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2,20 (quint, 2H), 2,66 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 9,35 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

**12.) 1-(2-Cianoetil)-3-(fenilmetil)-4-fenil-1*H*-imidazolium bromid**

1.) példa termék 1,97 g, benzilbromid 1,71 g 5 ml acetonitrilben visszacsepegő hűtő alatt forralva 50 órát, lehűtve, éterrel hígítva szűrjük. Kitermelés: 3,49 g (95%), o.p. 173-174 °C (acetonitril). <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3,30 (t, 2H, *J*= 6,1), 4,60 (t, 2H, *J*= 6,1), 5,55 (s, 2H), 7,05-7,14 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,50 (m, 5H), 8,10 (d, 1H, *J*= 1,3), 9,47 (d, 1H, *J*= 1,3).

**13.) 1-(2-Ciano-1-metil-etil)-3-(fenilmetil)-4-metil-1*H*-benzimidazolium bromid**

1,99 g 3.) pont termékéből és 1,71 g benzilbromidból a 12.) pont szerint (reakcióidő 20 óra), 3,55 g (96 %), o.p. 214-215 °C (acetonitril). <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,85 (d, 3H, *J*= 6,7), 2,49 (s, 3H), 3,50 (d, 2H, *J*= 6,2), 5,51 (sext, 1H, *J*= 6,2), 6,01 (s, 2H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 4H), 7,62 (t, 1H, *J*= 7,8), 8,13 (d, 1H, *J*= 7,8), 10,30 (s, 1H).

**14.) 1-(2-Cianoetil)-4-(fenilmetil)-1*H*-1,2,4-triazolium bromid**

1,22 g 1*H*-1,2,4-triazol-1-propánsavnitrilből és 1,71 g benzilbromidból a 12.) pont szerint eljárva, kitermelés 2,38 g (81 %), o.p. 166,5-168 °C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,23 (t, 2H), 4,71 (t, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,40-7,54 (m, 5H), 9,43 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

**15.) 1-(2-(Etoxikarbonil)etil)-4-(fenilmetil)-1*H*-1,2,4-triazolium bromid**

4,23 g 5.) pont termékéből és 4,28 g benzilbromidból a 12.) pont szerint, kitermelés 7,28 g (85 %), o.p. 116-117 °C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,17 (t, 3H), 3,05 (t, 2H), 4,10 (q, 2H), 4,67 (t, 2H), 5,63 (s, 2H), 7,42-7,61 (m, 5H), 9,46 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

**16.) 1-(2-Ciano-1-metil-etil)-3-(2-propenil)-4-metil-1*H*-benzimidazolium bromid**

1,99 g 3.) pont termékéből és 1,3 g allilbromidból a 12.) pont szerint, kitermelés 2,88g (90 %), o.p. 180-182 °C (acetonitril). <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,78 (d, 3H, *J*= 7,1), 2,74 (s, 3H), 3,42 (d, 2H, *J*= 7,1), 5,01 (m, 1H), 5,30-5,54 (m, 2H+1H), 6,16-6,40 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, *J*= 7,5), 7,61 (t, 1H, *J*= 7,5), 8,07 (d, 1H, *J*= 7,5), 10,06 (s, 1H).

**17.) 1-(2-Cianoetil)-3-((((4-metoxikarbonil)fenil)amino)karbonil)metil)-4-fenil-1*H*-imidazolium bromid**

1,97 g 1.) pont termékét és 2,72 g 2-bróm-*N*-((4-metoxikarbonil)fenil)acetamidot 10 ml acetonitrilben visszacsepegő hűtő alatt forralunk, lehűtjük, acetonnal hígítjuk, szűrjük, mossuk, szárítjuk. Kitermelés: 4,41 g (94 %), o.p. 205-207 °C (MeOH). <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,32 (t, 2H, *J*= 6,9), 3,82 (s, 3H), 4,68 (t, 3H, *J*= 6,9), 5,28 (s, 2H), 7,55-7,60 (m, 5H), 7,63 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,11 (d, 1H, *J*= 1,2), 9,58 (d, 1H, *J*= 1,2), 10,84 (s, NH).

**18.) 1-(2-Ciano-1-metil-etil)-3-((((4-metoxikarbonil)fenil)amino)karbonil)metil)-4-metil-1*H*-benzimidazolium bromid**

1,99 g 3.) pont termékéből és 2,72 g 2-bróm-*N*-((4-metoxikarbonil)fenil)acetamidból a 17.) pont szerint, 4,48 g (95 %), o.p. 141-143 °C (MeOH). <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,39 (d, 3H, *J*= 7,2), 2,67 (s, 3H), 3,43 (d, 2H, *J*= 7,2), 3,82 (s, 3H), 5,49 (sext, 1H, *J*= 7,2), 5,72 (s, 2H), 7,48 (d, 1H, *J*= 7,1), 7,64 (t, 1H, *J*= 7,1), 7,76 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 8,10 (d, 1H, *J*= 7,1), 10,05 (s, 1H), 11,17 (s, NH).

**19.) 1-(2-Cianoetil)-4-((((4-metoxikarbonil)fenil)amino)karbonil)metil)-1*H*-1,2,4-triazolium bromid**

1,22 g 1*H*-1,2,4-triazol-1-propánsavnitrilből és 2,72 g 2-bróm-*N*-((4-metoxikarbonil)fenil)acetamidból a 17.) pont szerint (1 óra), 3,66 g (93 %), o.p. 227-228 °C (MeOH). <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,28 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,83 (t, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 9,30 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 11,01 (s, NH).

**20.) 4-(2-Cianoetil)-1-((((4-metoxikarbonil)fenil)amino)karbonil)metil)-1*H*-1,2,4-triazolium bromid**

0,30 g 4*H*-1,2,4-triazol-4-propánsavnitrilből és 0,67 g 2-bróm-*N*-((4-metoxikarbonil)fenil)acetamidból a 17.) pont szerint, kitermelés 0,41 g (42 %), o.p. 206-208 °C (MeOH).

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.32 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.73 (t, 2H), 5.59 (s, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 9.41 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 11.10 (s, NH).

**21.) 5-Fenil-N-((4-metoxikarbonil)fenil)-1H-imidazol-1-acetamid**

2,35 g 17.) pont termékét 5 ml 2M-os metanolos NaOMe oldattal szobahőfokon kevertetjük 5 percig, hűtjük, vizes ammónium-klorid oldattal kezeljük, 2 órát kevertetjük, szűrjük, vízzel, majd hideg acetonnal mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 1,61 g (96 %), o.p. 220-222 °C (metanol/víz). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,89 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 7,18 (d, 1H, *J*= 1,1), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, *J*= 1,1), 7,99 (m, 2H + NH).

**22.) 7-Metil-N-((4-metoxikarbonil)fenil)-1H-benzimidazol-1-acetamid**

2,36 g 18.) pont termékét a 21.) pont szerint kezelve: kitermelés 1,57 g (97 %), o.p. 242-244 °C (MeOH/víz). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,65 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,08 (d, 1H, *J*= 7,4), 7,19 (t, 1H, *J*= 7,4), 7,49-7,68 (m, 2H+1H + 1H), 7,96 (m, 2H), 8,61 (s, NH).

**23.) N-((4-Metoxikarbonil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-4-acetamid**

1,97 g 19.) pont termékét a 21.) pont szerint kezelve: kitermelés 1,19 g (91 %), o.p. 280-282 °C (MeOH). <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.82 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.49 (s, 2H), 10.74 (s, NH).

**24.) N-((4-Metoxikarbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-acetamid**

0,4 g 20.) pont termékéből a 21.) pont alapján: kitermelés 0,22 g (85%), o.p. 218-220 °C (MeOH). <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.83 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,76 (s, NH).

**25.) 5-Fenil-1-metil-1H-imidazol**

8 g 8.) pont termékét 8 ml 20 %-os nátrium-hidroxid oldattal szobahőfokon 1 órát kevertetjük, hűtjük, szűrjük, mossuk, szárítjuk. Kitermelés: 3,61 g (97 %), o.p. 90,5-93 °C.

**26.) 5-Fenil-1-(fenilmetil)-1H-imidazol**

1,84 g 12.) pont termékét a 25.) pont szerint kezeljük: kitermelés 1,05 g (90 %), o.p. 115-117 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 5,15 (s, 2H), 6,96-7,07 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, *J*= 0,9), 7,24-7,42 (m, 8H), 7,57 (d, 1H, *J*= 0,9).

**27.) 1-(Fenilmetil)-7-metil-1H-benzimidazol**

1,85 g 13.) pont termékét a 25.) pont szerint kezeljük: 0,98 g (88 %), o.p. 159-160 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,47 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 6,92-7,05 (m, 3H), 7,18 (t, 1H, *J*= 8,2), 7,25-7,39 (m, 3H), 7,70 (d, 1H, *J*= 8,2), 7,87 (s, 1H).

**28.) 5-Fenil-1H-imidazol-1-butánsavnitril**

A 9.) pont szerint eljárva kapott reakcióelegyet bepároljuk, a kvaterner sót 10ml 20%-os nátron lúggal szobahőfokon kevertetjük 1 órát, etilacetáttal extraháljuk, a szerves fázist 3 x

20 ml 1N HCl oldattal extraháljuk, a vizes fázist derítjük, ammónia oldattal pH 8-9 közé állítjuk, 3×20 ml diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk, bepároljuk. Kitermelés: 1,96 g (93%), o.p. 58-59°C. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1,88 (quint, 2H, J= 7,0), 2,17 (t, 2H, J= 7,0), 4,19 (t, 2H, J= 6,9), 7,10 (d, 1H, J= 1,0), 7,30-7,52 (m, 5H), 7,60 (d, 1H, J= 1,0).

#### 29.) 7-Metil-1*H*-benzimidazol-1-butánsavnitril

A 10.) pont szerint kapott kvaterner só tartalmazó reakcióelegyet a 28.) pont szerint reagáltatva, feldolgozva a kitermelés 1,89 g (95 % a 3.) szerinti termékre számolva). <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,17 (quint, 2H, J= 6,7), 2,35 (t, 2H, J= 6,7), 2,68 (s, 3H), 4,49 (t, 2H, J= 6,7), 7,03 (d, 1H, J= 8,4), 7,17 (t, 1H, J= 8,4), 7,65 (d, 1H, J= 8,4), 7,85 (s, 1H). Pikrát o.p. 199-201 °C (EtOH).

#### 30.) 7-Metil-1-(2-propenil)-1*H*-benzimidazol

2,56 g 16.) pont szerint izolált kvaterner só a 28.) pont szerint reagáltatva, feldolgozva, kitermelés 1,24 g (90 %). <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,63 (s, 3H), 4,78-4,99 (m, 3H), 5,17-5,28 (m, 1H), 5,96-6,17 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, J= 7,3), 7,15 (t, 1H, J= 7,3), 7,65 (d, 1H, J= 7,3), 7,81 (s, 1H).

#### 31.) 4-(2-Propenil)-4*H*-1,2,4-triazol oxalát

1,22 g 1*H*-1,2,4-triazol-1-propánsavnitrilt és 1,3 g allilbromidot 5 ml acetonitrilben visszacsepegő hűtő alatt forralunk 10 órát, a reakcióelegyet bepároljuk és 28.) pont szerint kezeljük. A kapott nyers terméket 10 ml acetonban oldjuk, 1,26 g (0,01 mól) oxálsav dihidrát 3 ml EtOH-val készült oldatával kezeljük, hűtjük, szűrjük, acetonnal mossuk, szárítjuk. Kitermelés: 1,39 g (73%), o.p. 97-99°C. Bázis: f.p.: 167-170°C.

#### 32.) 4-(Fenilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol

3,40 g 15.) pont termékét 1 g NaOH 30 ml metanollal készült oldatában visszacsepegő hűtő alatt forraljuk 0,5 órát. Visszahűlés után a reakcióelegyet 8 g szilikagéllal kevertetjük 0,5 órát szobahőfokon, szűrjük és bepároljuk. Az nyersterméket felvesszük 30 ml kloroformban, 5 g szilikagéllal és 2 g derítőszénrel kevertetjük 0,5 órát, szűrjük, a szűrletet bepároljuk. Kitermelés: 1,46 g (92, %). éter-hexán elegyből átkristályosítva: 113-114 °C.

#### 33.) 4*H*-1,2,4-Triazol-4-butánsavnitril

1,69 g 5.) pont termékét és 1,48 g 4-brómbutironitrilt 5 ml nitrometánban visszacsepegő hűtő alatt forralunk 22 órát. Bepároljuk, a kvaterner só a 32.) pont szerint kezeljük, a nyersterméket 10 ml acetonban oldjuk és 1,26 g (0,01 mól) oxálsav dihidrát 3 ml etanolos oldatával kezeljük, szűrjük, acetonnal mossuk. Kitermelés: 1,45 g (64%), o.p. 93-95°C (aceton). Bázis: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,20 (quint, 2H), 2,43 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 8,23 (s, 2H).

#### 34.) 1-Metil-1*H*-imidazol

68,08 g imidazolt, 105 g etilakrilátot, 1,39 g TBD-t 100 ml acetonitrilben 1 órát kevertetjük, 130 g dimetilszulfátot csepegtetünk be 0,5 óra alatt, 1 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk, 200 ml vízben oldjuk, 100 g nátrium-hidroxid és

100 ml víz elegyével kezeljük. Egy órát kevertetjük szobahőfokon, majd 5×100 ml etilacetáttal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, a maradékot desztilláljuk. Kitermelés: 72.2 g (88 %), f.p. 195-197 °C.

### 35.) 1-(Fenilmetil)-1*H*-benzimidazol

11,8 g benzimidazolt, 1,1 g etilakrilátot és 0,14 g TBD-t 30 ml acetonitrilben visszacssepegő hűtő alatt forralunk 1 órát, majd 13 g benzilkloridot adunk hozzá és további 20 órán át forraljuk. Az oldószert ledesztilláljuk, a párlási maradékot 50 ml vízben felvesszük és 10 g NaOH és 15 ml víz elegyével kezeljük. 1 órán át szobahőfokon, majd 2 órát 0-4°C között kevertetjük, a kivált terméket szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 14,9 g (71 %), o.p. 116-118 °C.

### 36.) 1-Etil-5-fenil-1*H*-imidazol

5 g 4-fenilimidazolt, 3,7 g etilakrilátot és 0,14 g TBD-t 20 ml acetonitrilben kevertetünk 1 órát, majd 5,6 g dietilszulfátot adunk hozzá és visszacssepegő hűtő alatt 20 órán keresztül forraljuk, majd bepároljuk. A párlási maradékot 50 ml vízbe felvesszük és 3,2 g nátrium-hidroxiddal kezeljük szobahőfokon. 1 óra kevertetés után a reakcióelegyet 2×30 ml etilacetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázist szárítjuk, bepároljuk. Kitermelés: 5,4 g (89%) termék, f.p. 109-110 °C (0,4 Hgmm).

### 37.) 5-Fenil-1-(2-propenil)-1*H*-imidazol

A 36.) példával analóg módon, 2,88 g 4-fenilimidazolból, 2,2 g etilakrilátból, 0,07 g TBD-ből és 3,6 g allilbromidból kiindulva 3,17 g (86%) terméket nyerünk. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4,52-4,61 (m, 2H), 4,97-5,30 (m, 2H), 5,83-6,05 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, *J*= 1,1), 7,34-7,46 (m, 5H), 7,57 (d, 1H, *J*= 1,1). Pikrát o.p. 127-128 °C (etanol).

### 38.) 4-(2-Propenil)-4*H*-1,2,4-triazol oxalát

3,45 g 1,2,4-triazolt, 4 ml akrilnitrilt és 0,14 g TBD-t 10 ml acetonitrilben kevertetünk 3 órát, majd hozzáadunk 10 g allilbromidot, 4 órán keresztül visszacssepegő hűtő alatt forraljuk, majd bepároljuk. A párlási maradékot a 36.) példánál leírtak szerint kezeljük, a nyerste-terméket 50 ml acetónban oldjuk és 6,3 g oxálsav dihidrát 15 ml etanollal készült forró oldatával kezeljük. Hűtjük kevertetjük 4 órát, szűrjük és acetonnal mossuk. Kitermelés: 6,33 g (64 %) izomertiszta fehér kristályos termék, o.p. 97-99 °C.

### 39.) 4-Butil-4*H*-1,2,4-triazol oxalát

6,76 g nyers 1*H*-1,2,4-triazol-1-propánsav etilésztert 20 ml butilbromidot, 0,30 g nátrium-jodidot 20 ml nitrometánban visszacssepegő hűtő alatt forralunk 22 órát. Bepároljuk, a kvaterner só (38.) pont szerint átalakítva. Kitermelés: 4,98 g (58 %) o.p. 109-111 °C. Bázis <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0,95 (t, 3H), 1,36 (sext, 2H), 1,80 (quint, 2H), 4,02 (t, 2H), 8,16 (s, 2H).

### 40.) 4-(2-Butil)-4*H*-1,2,4-triazol

1,22 g nyers 1*H*-1,2,4-triazol-1-propánsavnitrilt 5,4 ml 2-bróm-butánt és 0,15 g nátrium-jodidot 5 ml nitrometánban visszacsepegő hűtő alatt forralunk 60 órát, majd bepároljuk. A maradékot a 36.) pont szerint kezeljük, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, aceton:metanol 9:1 (v/v) eleggyel eluálva. Kitermelés: 0,58 g (47 %).

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0,83 (t, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,77 (quint, 2H), 4,15 (sext, 1H), 8,13 (s, 2H).

#### 41.) 1-(Fenilmetil)-1*H*-imidazol-5-karbonsav etilészter

1,26 g imidazol-4-karbonsav metilésztert, 1g krotónsavnitrilt és 0,03 g TBD-t visszacsepegő hűtő alatt forralunk 1 órát, majd 1,71 g benzilbromidot adunk hozzá és további 60 órát forraljuk, majd bepároljuk. A párlási maradékot felvesszük 10 ml 2*M*-os etanolos Na-etilátban, 10'-et szobahőfokon, majd 20'-et 60 °C-on kevertetjük, lehűtjük, 20 ml 10 %-os ammóniumklorid oldattal kezeljük, 20 órát ezen a hőfokon kevertetjük, szűrjük, hideg vízzel mossuk, szárítjuk. Kitermelés: 1,82 g (79 %), o.p. 64-65°C.

#### 42.) 1-Metil-1*H*-imidazol-5-karbonsav etilészter

1,26 g imidazol-4-karbonsav metilésztert, 1g krotónsavnitrilt és 0,03 g TBD-t visszacsepegő hűtő alatt forralunk 1 órát, majd 1,05 ml (1,38 g) dimetil-szulfátot adunk hozzá, további 3 órát forraljuk, bepároljuk. A maradékot felvesszük 10 ml 2*M*-os etanolos nátrium-etilát oldatban, 60'-et szobahőfokon kevertetjük, lehűtjük, 20ml 10%-os ammónium-klorid oldattal kezeljük, 20 órát kevertetjük, szűrjük, mossuk. Kitermelés: 1,05g (75%), o.p. 54-56°C.

#### 43.) 4-Nitro-1-(3-oxobutil)-1*H*-imidazol

2,26 g 4-nitroimidazolt, 2 ml (1,71 g) metil-vinil ketont és 0,14 g TBD-t 25 ml acetonitrilben visszacsepegő hűtő alatt forralunk 1 órát, majd bepároljuk. A párlási maradékot 10 ml 10 %-os ammóniumklorid oldattal kezeljük, hűtjük, szűrjük, vízzel mossuk. Kitermelés: 3,41 g (93 %), o.p. 73-74,5 °C (EtOAc). <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,10 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,36 (d, 1H).

#### 44.) 7*H*-Teofillin-7-propánsavnitril

3,6 g teofillint és 0,14 g TBD-t 15 ml akrilnitrilben kevertetünk 120 órát, bepároljuk, a nyersterméket a 43.) pont szerint kezeljük. Kitermelés: 4,43 g (95 %), o.p. 159-161 °C. EtOAc-ból kristályosítva: o.p. 160-161 °C.

#### 45.) 3-Fenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-propánsavnitril

2,90 g 3-fenil-1*H*-1,2,4-triazolból a 44.) pont szerint: kitermelés 3,65 g (92%), o.p. 86,5-88°C. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3,04 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 7,37-7,52 (m, 3H), 8,02-8,15 (m, 2H), 8,20 (s, 1H).

#### 46.) 3-Fenil-1*H*-pirazol-1-propánsavnitril

2,88 g 3-fenilpirazolból a 44.) pont szerint: kitermeles 3,43 g (87%), o.p. 51-53°C (éter-hexán). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,00 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 6,58 (d, 1H), 7,30-7,48 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,78 (m, 2H).

#### 47) 1*H*-Benztriazol-1-propánsavnitril és 2*H*-benztriazol-2-propánsavnitril

2,38 g benzotriazolból a 44.) pont szerint eljárva. A nyersterméket kromatográfiásan tisztítva (eluens kloroform : aceton 95:5), kitermelés 2,26 g (66 %), o.p. 78-80 °C.

#### 48.) 1-Metil-5-nitro-1*H*-imidazol

a) 2,26 g 4-nitroimidazolt, 1,6 ml akrilnitrilt és 0,07 g TBD-t 10 ml acetonitrilben visszacsepegő hűtő alatt forralunk 8 órát, 2,1 ml (2,78 g) dimetilszulfátot adunk hozzá, további 3 órát forraljuk. Az elegyet lehűtjük, becsepegtetünk 3,16 ml (3,37 g) 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ént (7-Me-TBD-t), 0,5 órát szobahőfokon kevertetjük, bepároljuk szilikagéllel töltött oszlopon etilacetát : aceton (2:1) eleggyel eluáljuk. Kitermelés: 1,45 g (57 %), o.p. 52-54 °C.

b) 1,45 g 4-nitro-1-(3-oxobutil)-1*H*-imidazolt és 0,76 ml (1,01 g) dimetilszulfátot 5 ml acetonitrilben forralunk visszacsepegő hűtő alatt 4 órát. Lehűtjük, kevertetés mellett 2,76 g porított káliumkarbonátot adunk be. Szobahőfokon kevertetjük 10 órát, szűrjük, bepároljuk, az a) pontnál leírtak szerint kromatografáljuk. Kitermelés: 0,87 g (87 %), o.p. 53-55 °C.

#### 49.) 7-(3-Oxobutil)-7*H*-teofillin

5,4 g teofillint, 2,7 ml (2,31 g) metil-vinil-ketont és 0,14 g TBD-t 20 ml acetonitrilben visszacsepegő hűtő alatt forralunk 3 órát. Bepároljuk, a maradékot 40 ml 10%-os HCl oldatban felvesszük, 60-70°C-on derítjük. A szűrletet hűtjük, kémhatását 25 %-os ammóniaoldattal pH 8-ra állítjuk. Kristályosítjuk 0-4 °C-on, szűrjük, mossuk. Kitermelés: 6,31 g (84 %), o.p. 138,5-140 °C (etilacetát).

#### 50.) 5-Metil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin oxalát

1,19 g 5-azabenzimidazolt, 1 ml (0,8 g) akrilnitrilt és 0,014 g TBD-t 5 ml acetonitrilben kevertetünk szobahőfokon 0,5 órát, majd 0,75 ml (1,7 g) metiljodidot beadva további 4 órát kevertetjük. Bepároljuk, a maradékhoz 5 ml 20 %-os nátrium-hidroxid oldatot adva 4 órát kevertetjük, telített só oldatot beadva 5-30 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, derítjük, bepároljuk, a maradékot 10 ml acetonban oldjuk, 1,26 g oxálsav 5 ml forró etanollal készült oldatával kezeljük, hűtjük, szűrjük, acetonnal mossuk. Kitermelés: 0,98 g (44 %), o.p. 188-190 °C (EtOH).

#### 51.) 5-(Fenilmetil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*] oxalát

Az 50.) pont szerint, alkilezőszerként 1,71 g benzilbromidot alkalmazunk, a kvaternizációs idő szobahőfokon 20 óra. Kitermelés: 1,08 g (33 %), o.p. 142-143,5 °C (EtOH).

#### 52.) $\beta$ -Metil-1*H*-imidazol-1-propánsavnitril

13,6 g imidazolt, 18,5 ml (15 g) metakrilnitrilt és 0,3 g TBD-t 30 ml acetonitrilben forralunk visszacsepegő hűtő alatt 100 órát, 24 óránként 5-5 ml metakrilnitrilt adunk az

**57.) 4-Acetamino-1-(2-cianoetil)-3-(fenilmetil)-imidazolum bromid**

1,78 g (0,01 mól) 4-acetamino-1*H*-imidazol-1-propánsavnitrilt és 2,56 g (0,015 mól) benzilbromidot 20 ml MeCN-ben visszacsepegő hűtő alatt forralunk 16 órát, majd lehűtjük, a kivált kristályos terméket szűrjük, acetonnal mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 3,05 g (87 %), o.p.: 194-196 °C.

**58.) 3-[*N*-acetyl-*N*-(1-(fenilmetil)-1*H*-imidazol-5-yl)]amino-propánsavnitril és 5-acetamino-1-(fenilmetil)-1*H*-imidazol**

2,4 g (6,9 mmól) 4-Acetamino-1-(2-cianoetil)-3-(fenilmetil)-imidazolum bromidot és 2,1 ml (2,13 g, 14 mmól) diaza-biciklo-undecént (DBU-t) 10 ml MeCN-ben kevertetünk 50°C-on 0,5 órát. Bepároljuk, a párlási maradékot 15ml 10%-os ammónium-klorid oldattal kezeljük, 3-szor 20ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist bepároljuk, a maradékot szilikagél oszlopon aceton:metanol 9:1 eleggyel eluáljuk. A kapott első frakció a 3-[*N*-acetyl-*N*-(1-(fenilmetil)-1*H*-imidazol-5-yl)]amino-propánsavnitril: 0,72 g, o.p.: 112-114 °C (EtOAc). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,36 (s, 3H), 2,56-2,72 (m, 2H), 2,73-2,91 (m, 1H), 4,02-4,22 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,19-7,43 (m, 5H), 7,92 (s, 1H). MS (EI<sup>+</sup>, 70 eV) (m/z, %): 268 (M<sup>+</sup>, 3), 226 (8), 186 (27), 91 (100). IR (KBr): 1574, 1671, 2255 cm<sup>-1</sup>. A második frakció az 5-acetamino-1-(fenilmetil)-1*H*-imidazol: 0,40 g, o.p.: 149-151 °C (toluol:n-butanol 10:1). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,98 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,08-7,20 (m, 2H), 7,26-7,41 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 9,59 (NH). MS (EI<sup>+</sup>, 70 eV) (m/z, %): 215 (M<sup>+</sup>, 9), 173 (18), 91 (100).

**59.) 5-Acetamino-1-(fenilmetil)-1*H*-imidazol**

50 ml 2M-os metanolos MeONa oldathoz (0,1 mól MeONa) keverés mellett 2,96 g (8,5 mmól) 4-acetamino-1-(2-cianoetil)-3-(fenilmetil)-imidazolum bromidot adagolunk. Az elegyhez 5 perc múlva 4,9 g ammónium-kloridot, majd 10 g szilikagélt adunk, 0,5 órát kevertetjük. Szűrjük, a szűrletet bepároljuk, a maradékot toluol—n-butanol elegyből kristályosítjuk. Kitermelés: 1,20 g (66 %), o.p.: 150-152 °C.

**60.) *E*-1-(2-cianoetil)-1*H*-imidazol-4-propénsav etilészter**

3,32 g (0,02 mól) *E*-1*H*-imidazol-4-propénsav etilésztert (urokánsav etilésztert), 1,45 ml (1,17 g, 0,022 mól) akrilnitrilt és 0,14 g (1 mmól) TBD-t 8 ml MeCN-ben kevertetünk szobahőfokon 10 órát, majd -18 °C-on kristályosítjuk 24 órát, szűrjük. Kitermelés: 4,03 g (92 %), o.p.: 120-121,5 °C (EtOH). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (t, 3H), 2,84 (t, 2H), 4,16-4,33 (m, 4H), 6,57 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 7,22 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 7,59 (m, 1H). MS (EI<sup>+</sup>, 70 eV) (m/z, %): 219 (M<sup>+</sup>, 27), 174 (100), 147 (46), 105 (25).

**61.) 4-Nitro-1*H*-benzimidazol-1-propánsavnitril**

3,1 g (19 mmól) 4-nitro-benzimidazolt, 20 ml akrilnitrilt, 2,45 g (20 mmól) 4-(dimetilamino)-piridint és 0,14 g (1 mmól) TBD-t 10 ml MeCN-ben 70°C-on 6 órát kevertetünk, majd lehűtjük, -18°C-on kristályosítjuk, szűrjük. Kitermelés: 3,8 g (88 %), o.p.: 195-196°C (acetone). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,19 (t, 2H), 4,72 (t, 2H), 7,52 (t, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H). MS (EI<sup>+</sup>, 70 eV) (m/z, %): 216 (M<sup>+</sup>, 100), 186 (68), 146 (33), 118 (94).



**62.)  $\alpha$ ,4-Dimetil-1*H*-imidazol-1-propánsavnitril oxalát**

1,64 g (0,02 mól) 4-metil-imidazolt és 1,45 ml (1,17 g, 0,022 mól) akrilnitrilt 8 ml MeCN-ben kever-tetünk 80 °C hőmérsékleten 5 órát, majd bepároljuk, a párlási maradékot 5 ml acetonnal oldjuk és 2,52 g (0,02 mól) oxálsav dihidrát 5 ml EtOH-val készült forró oldatával kezeljük. Lehűtjük, a kivált kristályokat szűrjük, acetonnal mossuk. Kitermelés: 3,11 g (65 %), o.p.: 104-105,5 °C (EtOH). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,51 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 2,20 (d, 3H, *J* = 0,9 Hz), 3,17 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz), 4,77 (sext, 1H, *J* = 6,7 Hz), 7,38 (m, 1H), 8,51 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz). MS (EI<sup>+</sup>, 70 eV) (*m/z*, %): 149 (bázis M<sup>+</sup>, 48), 109 (100), 81 (43).

**63.) *E*-1-(2-propenil)-1*H*-imidazol-5-propénsav etilészter**

3,29 g (0,015 mól) *E*-1-(2-cianoetil)-1*H*-imidazol-4-propénsav etilésztert, 1,7 ml (2,43 g, 0,02 mól) allil-bromidot és 0,5 g NaI-ot 20 ml MeCN-ben kevertetünk 50 °C hőmérsékleten 120 órát. Lehűtés után 10 °C hőmérsékleten beadunk 3 ml (3,04 g, 0,02 mól) diaza-biciklo-undecént (DBU-t), majd 25 °C hőmérsékleten kevertetjük 0,5 órát és bepároljuk. A párlási maradékot 30 ml 10 %-os ammónium-klorid oldattal kezeljük, majd 3-szor 20 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist bepároljuk és a párlási maradékot egy rövid szilikagél oszlopon acetonnal eluáljuk. Kitermelés: 2,75 g (89 %), o.p.: 120 °C.

**64.) 1-(Pivaloiloxi)metil-5-metil-1*H*-imidazol**

2,39 g (0,01 mól)  $\alpha$ ,4-Dimetil-1*H*-imidazol-1-propánsavnitril oxalátot 10°C hőmérsékleten beadunk 35ml 10%-os ammóniaoldatba keverés mellett, majd a kapott elegyet 3-szor 20ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist bepároljuk, a párlási maradékhoz 5 ml MeCN-t, 1,6 ml (1,66 g, 0,011 mól) pivalinsav klórmetilésztert és 0,2 g NaI-ot adunk, 25°C hőmérsékleten kevertetjük 10 napon át, majd 15 ml EtOAc-al hígítjuk, hűtjük és szűrjük. A kapott 2,4g imidazolium sót 20ml MeCN-ben oldjuk és 10°C hőmérsékleten 1,65ml (1,67g, 0,011mól) diaza-biciklo-undecénnel (DBU-val) kezeljük, majd 25°C hőmérsékleten kevertetjük 0,5 órát. Bepároljuk, a maradékot 30ml 10%-os ammónium-klorid oldattal kezeljük, majd 3-szor 20 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist bepároljuk, a maradékot szilikagél oszlopon EtOAc:MeOH eleggyel kromatografáljuk. Kitermelés: 1,02 g (52 %), színtelen olaj. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,18 (s, 9H), 2,27 (d, 3H, *J* = 1,0 Hz), 5,80 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,61 (m, 1H). MS (EI<sup>+</sup>, 70 eV) (*m/z*, %): 196 (M<sup>+</sup>, 7), 95 (20), 94 (28), 57 (100).

**65.) 5-Bróm-1-metil-1*H*-imidazol**

2,94 g (0,02 mol) 4-bróm-imidazolt 1,79 ml (1,48 g, 0,022 mol) krotónsavnitrilt és 0,14 g (1 mmol) TBD-t 15 ml acetonitrilben 80 °C-on kevertetjük 3 órát, beadunk 2,1 ml (2,77g, 0,022 mol) dimetil-szulfátot, majd további 3 órát kevertetjük ezen a hőfokon. Lehűtjük 10 °C-ra, beadunk 3,3 ml (3,34 g, 0,022 mol) DBU-t, 25 °C-on fél órát kevertetjük, bepároljuk az elegyet. A maradékot 30 ml 10 %-os vizes ammónium-klorid oldattal kezeljük, 3×20 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist bepároljuk, a maradékot szilikagélen acetonnal eluáljuk. Kitermelés 2,74 g, 85%. Olvadáspont 44-46°C.

elegyhez. Bepároljuk, kitermelés 27,96 g.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 1,29 (d, 3H), 3,08 (sext, 1H), 4,13 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,56 (s, 1H).

### 53.) 1-(2-Ftalimidoetil)-1H-imidazol

1,36 g imidazolt, 1,7 ml (1,32 g) akrilnitrilt és 0,03 g TBD-t 5 ml acetonitrilben visszacsépegő hűtő alatt forralunk 0,5 órát. Beadunk 5,1 g 2-brómetil-ftálimidet, további 8 órát forralva, lehűtjük, 35 ml étert adunk be, 0-5 °C-on kristályosítjuk, szűrjük. A nyers kvaterner söt 200 ml metanolban oldjuk, 2,88 ml (3,06 g) 7-Me-TBD-t adunk hozzá, 5 óra kevertetjük, bepároljuk, 20 ml 100 g/l-es ammóniumklorid oldattal kezeljük, 0-5 °C-on kevertetjük, szűrjük, mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 4,39 g (91 %), o.p. 165-167 °C (2-propanol).

### 54.) 5-Fenil-1-metil-1H-pirazol

1,97 g 3-fenil-1H-pirazol-1-propánsavnitrilt, 1,05 ml (1,38 g) dimetilszulfátot 5 ml acetonitrilben visszacsépegő hűtő alatt forralunk 15 órát. 10-15 °C-on beadunk 1,58 ml (1,69 g) 7-Me-TBD-t, kevertetjük 5 órát, bepároljuk a maradékot 10 ml 100 g/l-es ammóniumklorid oldattal kezeljük, 3 × 20 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk, derítjük, bepároljuk, a maradékot (1,37 g) desztillációval tisztítjuk, kitermelés: 0,94 g (59 %), f.p.<sub>12</sub> 118 °C.

### 55.) 3-Fenil-4-metil-4H-1,2,4-triazol

1,98 g 3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-propánsavnitrilt az 54.) példa szerint kezelünk, a nyersterméket petroléter-etilacetátból kristályosítjuk.

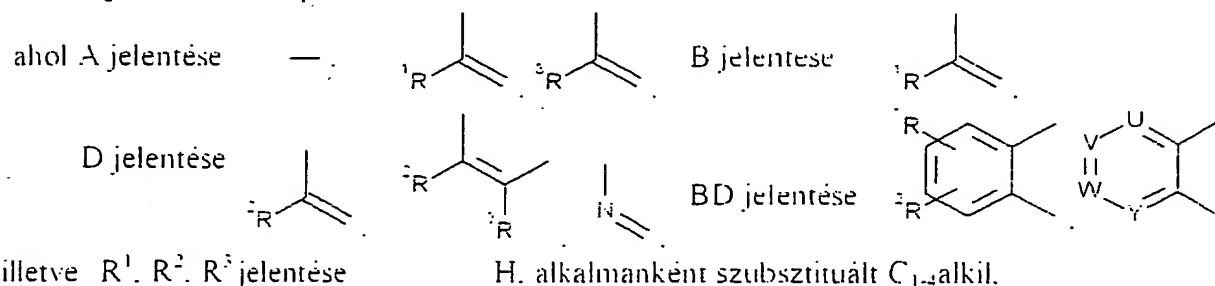
Kitermelés: 1,00 g (63%), o.p. 111-113 °C.

### 56.) 1,3,9-Trimetil-xantin (izokoffein)

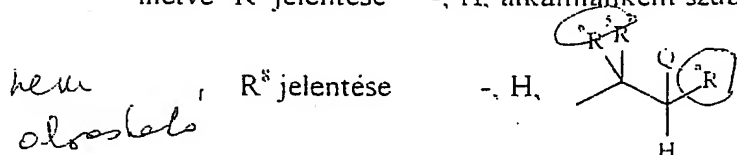
1,4 g 7H-teofillin-7-propánsavnitrilt és 0,7 ml (0,88 g) dimetilszulfátot 5 ml acetonitrilben visszacsépegő hűtő alatt forralunk 15 órát. 10-15 °C-on beadunk 1 ml (1,07 g) 7-Me-TBD-t, szobahőmérsékleten kevertetjük, bepároljuk, beadunk 5 ml etanolt, 0-5 °C-on kevertetjük, szűrjük, hideg etanol-víz eleggyel mossuk. Kitermelés: 0,91 g (78 %), o.p. 294-295 °C (EtOH-víz).

## Igénypontok

- I. Eljárás legalább két nitrogén atomot tartalmazó N-alkilezett azolok előállítására  
[1. általános képlet



|                                |  |
|--------------------------------|--|
|                                | (szubsztituált)fenil, $\text{NHCOC}_{1-4}\text{alkil}$ , $\text{COOC}_{1-4}\text{alkil}$   |
| U, V, W, Y, Z jelentése        | CH, N, CO, CS, $\text{N-C}_{1-8}\text{alkil}$ , $\text{C-OC}_{1-4}\text{alkil}$ ,<br>$\text{C-SC}_{1-4}\text{alkil}$ , $\text{C-N(C}_{1-4}\text{alkil})_2$                         |
| n jelentése                    | 0, 1   |
| X jelentése                    | klór-vagy bróm-vagy jód atom, $\text{C}_{1-4}\text{alkilSO}_3$ , $\text{OSO}_3\text{R}^7$ ,<br>$\text{C}_{1-4}\text{fluórozottalkil-SO}_3$ , (szubsztituált)fenil- $\text{SO}_3$ , |
| illetve $\text{R}^7$ jelentése | -, H, alkalmanként szubsztituált $\text{C}_{1-8}\text{alkil}$ , N-tartalmú heteroaril  |



|  |  |
|--|--|
| $\text{R}^4$ , $\text{R}^5$ , $\text{R}^6$ jelentése | H, alkil, cikloalkil, Q  |
| illetve Q jelentése                                  | CN, $\text{COOC}_{1-4}\text{alkil}$ , $\text{COC}_{1-4}\text{alkil}$ , CO(szubsztituált)fenil,<br>$\text{SO}_2\text{C}_{1-4}\text{alkil}$ , $\text{SO}_2$ (szubsztituált)fenil |

legalább két szubsztituálatlan nitrogén atomot tartalmazó azolok [2. általános képlet, ahol A, B, D jelentése a fenti] és elektronszívó csoporttal szubsztituált olefinek [3. általános képlet, ahol  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  jelentése a fenti] reakciójában *azzal jellemezve, hogy*

a.) a reakciót a bázisként és/vagy transzfer reagensként funkcionáló szubsztituált amidin [4. általános képlet, ahol E, J, L jelentése —, H, alifás gyűrű maradék, N-tartalmú alifás gyűrű maradék] katalizátor jelenlétében játszadjuk le.

b.) a kapott N-monoalkilazol [5. általános képlet, ahol A, B, D,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  jelentése a fenti] alkalmanként alkáli-halid katalizátor jelenlétében valamely alkilezőszer [6. általános képlet, ahol X és  $\text{R}^7$  jelentése a fenti] reakciójában képződött kvaterner azólium só [7. általános képlet, ahol A, B, D, Q, X,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  jelentése a fenti] a Q-elektronszívó csoportot tartalmazó (szubsztituált)etil szubsztituens alkalmasan megválasztott bázissal szelektíven lehasítjuk.

2. Eljárás az 1/a. igénypont szerint *azzal jellemezve, hogy* bázikus katalizátorként célszerűen 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ént vagy 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ént alkalmazunk önmagukban vagy polimer hordozóra felvive.

3. Eljárás az 1/a, 2 igénypont szerint *azzal jellemezve, hogy* az etilén származékot célszerűen mol feleslegben, esetenként oldószerként alkalmazzuk.

4. Eljárás az 1/a, 2, 3 igénypont szerint *azzal jellemezve, hogy* a terméket az elegy bepárlásával vagy vízzel, vizes szervetlen só, célszerűen ammonium-klorid vagy ammonium-karbonát oldattal kezelve szűréssel izoláljuk.

5. Eljárás az 1/b igénypont szerint *azzal jellemezve, hogy* a Michael adduktot [5. általános képlet] 0,9-10. célszerűen 1-5 ekvivalens alkilezőszerrel, esetenként izolálás nélkül, in situ reagáltatjuk.

6. Eljárás az 1/b, 5 igénypontok szerint *azzal jellemezve, hogy* a képződött azólium söt [7. általános képlet] a reakcióelegy bepárlásával vagy aprotikus oldószerrel hígítva szűréssel izoláljuk.
7. Eljárás az 1/b, 5, 6 igénypontok szerint *azzal jellemezve, hogy* az azólium söt izolálás nélkül vagy, izolálva alkoholos és/vagy vizes oldatban 0-100°C-on, 0,95-5 ekvivalens bázissal kezeljük.
8. Eljárás az 1/b, 5-7 igénypontok szerint *azzal jellemezve, hogy* a terméket az elegy bepárlásával, vagy vízzel, vizes szerves oldatban, célszerűen ammónium-klorid vagy ammónium-karbonát oldattal kezelve szűréssel izoláljuk.
9. Eljárás az 1/b, 5-8 igénypontok szerint *azzal jellemezve, hogy* az elegyet bepárolva, a maradékot vízzel elkeverve, vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel extrahálva izoláljuk a terméket.
10. Eljárás az 1-9 igénypont szerint *azzal jellemezve, hogy* a Michael-addíciót és/vagy alkilezést poláros-aprotikus oldószerben, célszerűen acetonitrilt vagy nitrometánt alkalmazva 0-150°C-on, célszerűen 20-120°C-on vezetjük.

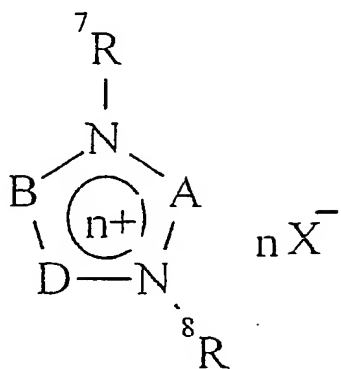
Füveti András  
Salam Veltér

+ 1 lap rajz

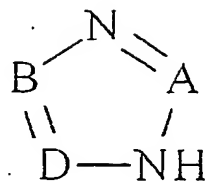
Rm

Ábrák

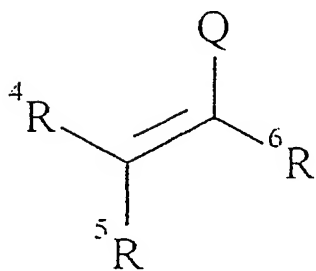
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY



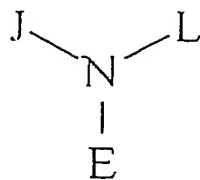
1.



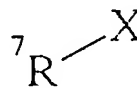
2.



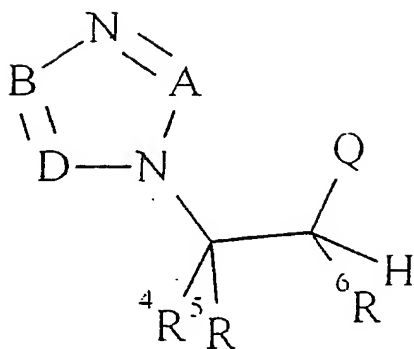
3.



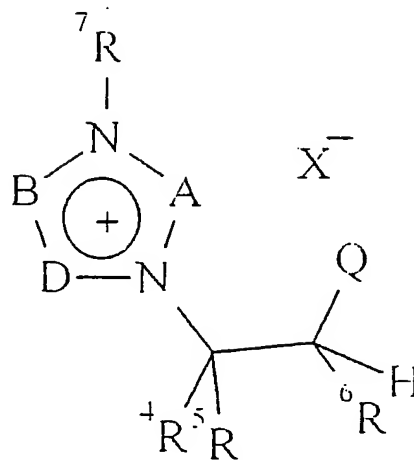
4.



6.



5.



7.

Für die Anweisung  
Selen bet.

Lapsed

HPO e-register (in  
Hungarian)Application number: **P9500962**

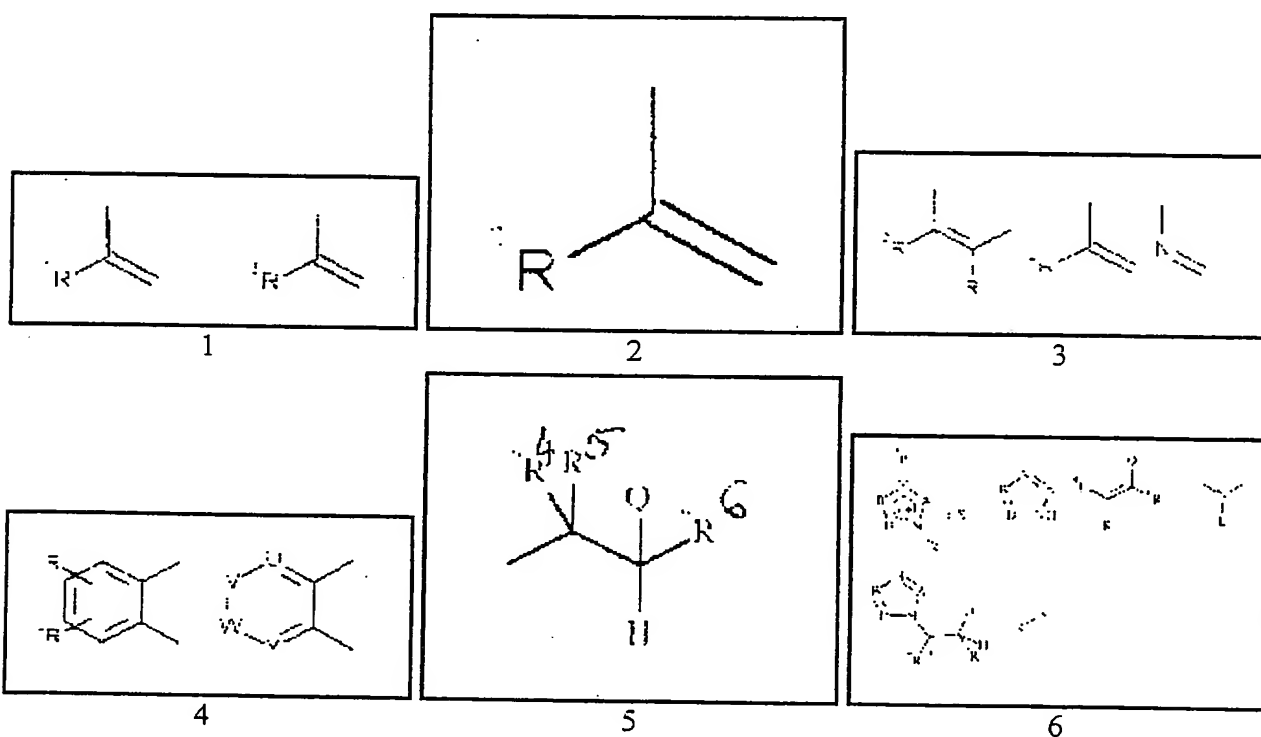
Application date: 1995.03.31

Date of communication: 1995.05.29

Publication number: 78019

Publication date: 1999.05.28

IPC: C07D-233/10; C07D-233/14; C07D-233/16; C07D-233/18

Hungarian title: **Eljárás szubsztituált nitrogéntartalmú, heterociklusos vegyületek szintézisére**English title: **PROCESS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED, NITROGEN CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS**Applicant and inventor: Horváth András, Tiszadob (HU), 80%Salamon Zoltán, Debrecen (HU), 20%Representative: Salamon Zoltán, Debrecen (HU)**Abstract (first publication):**

A találmány tárgya eljárás (1) általános képletű azolok előállítására a képletben

A jelentése

B jelentése

D jelentése

BD jelentése

$R^1, R^2, R^3$  jelentése H adott esetben szubsztituált  $C_{1-4}$ alkil, (szubsztituált) fenil,  $NHCOC_{1-4}$  alkil,  $COOC_{1-4}$ alkil, U,V,W,Y,Z jelentése CH, N, CO, CS,  $NC_{1-8}$ alkil,  $COC_{1-4}$ alkil,  $CSC_{1-4}$ alkil,  $CN(C_{1-4}alkil)_2$ , n jelentése 0,1m X jelentése klór- vagy bróm- vagy jódatom,  $C_{1-4}$ alkil  $SO_3$ ,  $OSO_3R^7$ ,  $C_{1-4}$ fluorozott alkil-  $SO_3$ , (szubsztituált)fenil- $SO_3$ ,  $R^7$  jelentése - H adott esetben szubsztituált  $C_{1-8}$ alkil N-tartalmú heteroaril,  $R^8$  jelentése- H,  $R^4, R^5, R^6$  jelentése H, alkil, cikloalkil, Q, Q jelentése CN,  $COOC_{1-4}$ alkil  $COC_{1-4}$ alkil, CO(szubsztituált)fenil,  $SO_2C_{1-4}$ alkil,  $SO_2$ (szubsztituált)fenil.

Az eljárás szerint eljárva a legalább két N-atomot tartalmazó N-szubsztituálatlan azolt (2.

általános képlet) szerves amidin jellegű katalizátor (4. általános képlet, ahol E. J.L. jelentése H alifás gyűrű maradék, N-tartalmú alifás gyűrű maradék), poláros-aprotikus oldószer(ek)ben reagáltatják, Q elektronszívó csoporttal szubsztituált etilén származékokkal (3. általános képlet), míg B) eljárás szerint eljárva az N-monoszubsztituált-azolt (5. képlet) poláros oldószerben halogenidionos katalizátort beadva, alkilezőszer-rel (6. általános képlet) majd bázissal reagáltatva kapják a terméket (1. általános képlet ( $n=0$ ,  $R^s=$ —)).

## **Measures**

### **0. Data publication (A0)**

*Measure Date:* 1995.04.04 *Announcement:* 1995.05.29 (AA1A Communication of patent application data)

### **5. Publication of patent application (CV)**

*Measure Date:* 1999.03.30 *Announcement:* 1999.05.28 (BB9A Publication of patent applications)

### **8. Lapse of provisional patent protection due to non-payment of fees (EF)**

*Measure Date:* 2000.01.13 *Reception:* 2000.01.19 *Announcement:* 2000.02.28 (FD9A Lapse of provisional patent protection due to non-payment of fees)